

University of Groningen

Synthese en fysiologische eigenschappen van enige adamantaanderivaten

Hoek, Willem

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1966

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Hoek, W. (1966). *Synthese en fysiologische eigenschappen van enige adamantaanderivaten*. Drukkerij Gebroeders Hoitsema.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

HOOFDSTUK 1

INLEIDING* EN DOEL VAN HET ONDERZOEK

Reeds van oudsher kent men geneeskrachtige kruiden en mineralen welke de geestelijke of lichamelijke toestand van de mens met meer of minder sukses beïnvloeden. Ook tegenwoordig oefenen de opzienbarende effecten welke men kan bereiken met chemische verbindingen in een menselijk organisme, een enorme aantrekkingskracht op de mens uit. Dit blijkt zowel uit de belangstelling, welke gericht is op de synthese en het onderzoek van dergelijke biologisch actieve verbindingen, als uit de gretigheid waarmee ze gebruikt worden. De getallen spreken in dat opzicht een duidelijke taal. Zo steeg bijvoorbeeld in de periode van 1955 tot 1965 de totale jaarlijkse omzet van de Nederlandse geneesmiddelenindustrie van 137 tot 490 miljoen gulden, waarvan ongeveer 10 % besteed werd aan wetenschappelijk spoorwerk.

Dagelijks worden honderden nieuwe verbindingen gesynthetiseerd en onderzocht op mogelijkheden het menselijk leven aangenamer of, helaas ook dikwijls, onaangenamer te maken. Het resultaat is een zeer uitgebreid arsenaal chemische wapens. Dikwijls is het principe van dergelijke wapens terug te vinden in de tovermiddelen van vroeger, zodat er in wezen weinig veranderd is; alleen verschilt onze verklaring van de resultaten met die van primitiever volken.

De ontdekking van een biologisch actieve verbinding is tegenwoordig meestal het gevolg van een gericht onderzoek van een groot aantal stoffen. Een voorbeeld hiervan vormen de antimalaria geneesmiddelen: „chloroquine” en „primaquine”. Deze produkten werden gevonden tijdens wereldoorlog II bij een „screening” programma, waarbij 16.000 verbindingen uit ongeveer 70 klassen organische stoffen onderzocht werden op antimalaria aktiviteit. Gewoonlijk geeft de vondst van een nieuwe biologisch actieve verbinding een krachtige stimulans voor uitgebreide research naar nauwverwante verbindingen. Door wijziging van de structuur tracht men een zo gunstig mogelijk werkende verbinding te verkrijgen **. De ge-

* De gegevens werden verkregen uit de literatuur vermeld op blz. 3.

** Ook de verkrijging van een zoveel mogelijk omvattend patent speelt hierbij een belangrijke rol.

dachtengang welke in dergelijke situaties gevolgd wordt berust in vele gevallen op het begrip isosterie. Onder isostere molekulen verstaat men verbindingen die opgebouwd zijn uit groepen atomen met dezelfde elektronische en sterische configuratie. Dergelijke stoffen blijken dikwijls of eenzelfde of een antagonistische werking uit te oefenen.

Zo is bijvoorbeeld het p-aminobenzeensulfonamide isosteer met het voor sommige bacteriën essentiële aminozuur: p-aminobenzoëzuur. De bestrijding van de bakteriële infectie berust op de „vergissing” van de bacterie. Deze gebruikt de antimetabooliet voor de bouw van de celwand waardoor de normale groei geremd wordt. Dit is ook de reden dat een groot aantal analoga van aminozuren en hormonen gesynthetiseerd is. Ondanks de elegante verklaring welke gegeven kan worden met het begrip isosterie is het nut echter beperkt. Pogingen om een soort periodiek systeem voor de isostere atoomgroepen op te stellen zijn niet succesvol geweest.

Het wijzigen van de structuur van een fysiologisch actieve verbinding heeft namelijk niet alleen consequenties voor het werkingsmechanisme op de receptor doch ook voor de mogelijkheid de receptor te bereiken. Het transport van de verbinding in het lichaam houdt namelijk een voortdurend passeren van celwanden, met een sterk wisselende moleculaire bouw, in. Tengevolge daarvan is de verbinding onderhevig aan allerlei oppervlaktereacties en hangt de plaats van aankomst sterk af van de fysisch-chemische eigenschappen van de verbinding. Het is van groot belang de werking van een geneesmiddel te zien als de som van de invloeden op een groot aantal organen, een feit waarvan gevreesd moet worden, dat het een groot aantal gebruikers ontgaat. Het geneesmiddel wordt beschouwd

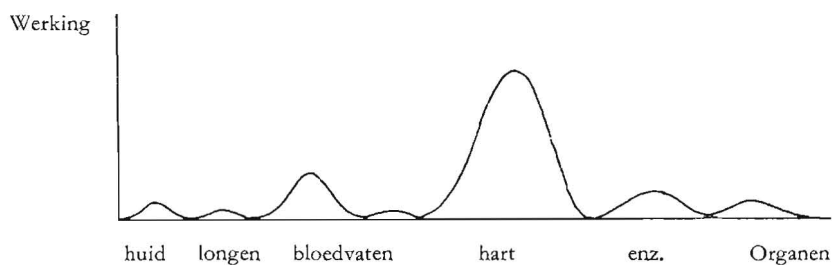


Fig. 1.1. Schematische voorstelling van de invloed op de organen van wat bijvoorbeeld een hartstimulerend middel genoemd zou kunnen worden.

specifiek te zijn voor het orgaan waar het zijn sterkste werking uitoefent. In fig. 1.1. is dit schematisch weergegeven.

De grote invloed van de eigenschappen van het geneesmiddel op de verdeling in het lichaam maakt de vergelijking van het effect van de structuurverandering op de fysiologische werking bijzonder moeilijk. Daarbij komt nog dat de geprikkelde organen „op elkaar inwerken”. Eenvoudige verklaringen van de fysiologische activiteit welke berusten op de oplosbaarheid in vetten of de mogelijkheid tot hydraatvorming in de cellen hebben dan ook slechts beperkte geldigheid. Moderne onderzoekers trachten de werking in vivo te korreleren met zowel de verdelingscoëfficiënt tussen water en vet, als de reaktiviteit van de groepen zoals deze door bijvoorbeeld de Hammett-konstante wordt uitgedrukt.

Bij de prognose van de fysiologische werking van een nieuwe verbinding is men in de praktijk nog aangewezen op kwalitatieve benaderingen, berustend op zowel de zogenaamde farmakofore groep, isosterie en vetoplosbaarheid, als op intuïtie.

In dit proefschrift is het bovenstaande geïllustreerd aan adamantaan (zie blz. 4), dat door het grote aantal samengepakte CH-groepen een grote lipofiliteit bezit. Door de kompakte structuur is er echter tevens een relatief grote affiniteit tot water. Een dergelijk molekule opent interessante aspecten met betrekking tot de opbouw van fysiologisch actieve verbindingen. Dit blijkt bijvoorbeeld uit de antivirale werking van 1-aminoadamantaan (zie blz. 5).

Literatuur

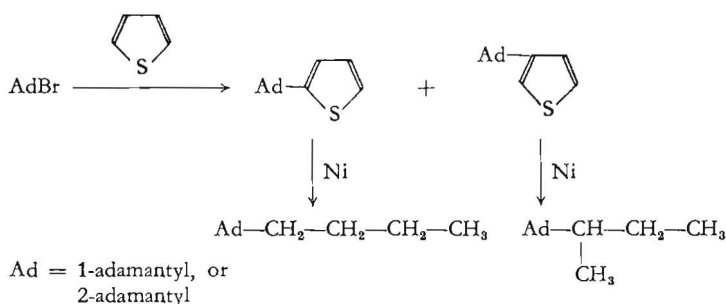
- A. BURGER, Medicinal Chemistry, 2e ed. (1960), Interscience Publishers, Inc., New York.
Progress in Drug. research, ed. E. JUCKER, Vol. I-VII (1959-1964).
L. J. MULLINS, Chem. Revs. **54**, 289 (1954).
L. PAULING, Science **134**, 15 (1961).
S. L. MILLER, Proc. nat. acad. sci. U.S.A. **47**, 1515 (1961).
K. H. MEYER en H. HEMMI, Biochem. Z. **277**, 39 (1935).
F. FERGUSON, Proc. Roy. Soc. London, B **127**, 387 (1939).
C. HANSCH e.a., Nature **194**, 178 (1962) J. Am. Chem. Soc. **85**, 2817 (1963) J. Am. Chem. Soc. **86**, 1616 (1964).
O. ROSENLUND HANSEN, Acta Chem. Scand. **16**, 1593 (1962).
R. ZAHRADNÍK, Experientia **18**, 534 (1962).
R. B. BARLOW, Biochem. soc. Symposia **19**, 46 (1960).
B. BELLEAU, J. Med. Chem. **7**, 776 (1964).
S. M. FREE en J. W. WILSON, J. Med. Chem. **7**, 395 (1964).
Farmaceutische Industrie **1** (1962), **13**, (1966).

SUMMARY

Solely the fact that adamantyl substituted compounds proved to possess physiological active properties, made it of interest to develop a useful basic route to derivatives of the types A and B, where R represents any desirable functional group:



These hitherto unknown derivatives of adamantane were synthesized using thiophene as a four-carbon building block:



Thiophene when alkylated with 1-bromoadamantane forms a mixture of 2-(1-adamantyl)thiophene and 3-(1-adamantyl)thiophene. These can be separated. Using 2-bromoadamantane a similar mixture of 2-(2-adamantyl) thiophene and 3-(2-adamantyl)thiophene was formed. Desulfurization furnished the corresponding alkyladamantanes (Chapter 2).

2-(1-Adamantyl)thiophene was carboxylated, formylated, acylated and nitrated giving 2-5 disubstituted thiophenes. Desulfurization and subsequent reactions furnished ω -functionalized 1-adamantylalkanes of type A where R represents: $-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CHOHCH}_3$, $-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CO}$ and $-\text{CHNH}_2\text{COOH}$ (Chapter 3). —O—

The modern insight concerning the antiviral action of amino ada-

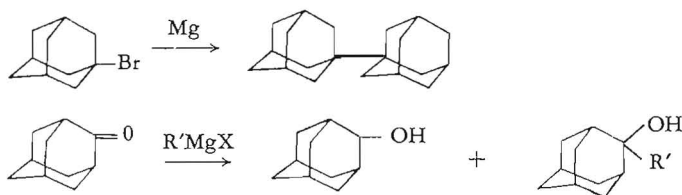
mantanes, implies an alteration of the cell-membrane. This was found to be less reasonable, since incubation of blood in vitro with some adamantane derivatives showed no membrane-adsorption of the antiviral active compounds (Chapter 4).

Preliminary studies of the haemolytic action of ω -(1-adamantyl)pentylamine-hydrochloride suggest this compound to be a valuable reagent in testing erythrocyte-resistance (Chapter 5).

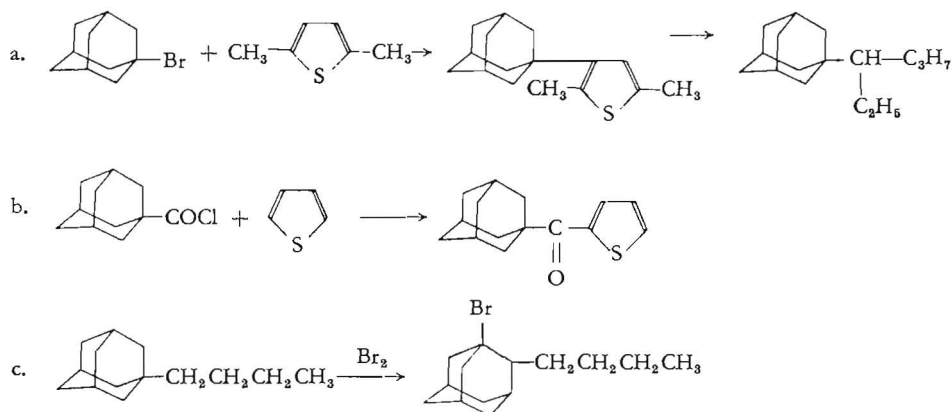
The results of some antiviral experiments are mentioned in chapter 6. ω -(1-Adamantyl)pentylamine proved to possess weak antiviral properties.

The following interesting aspects are also worth mentioning:

1. Neither 1-bromoadamantane nor adamantanone behaved normally in Grignard reactions. The former, when forced to react with magnesium yielded 1.1'-diadamantyl, while the latter formed varying ratios of 2-adamantanol and alkylcarbinols.



2. The basic method could easily be extended by the following reactions:

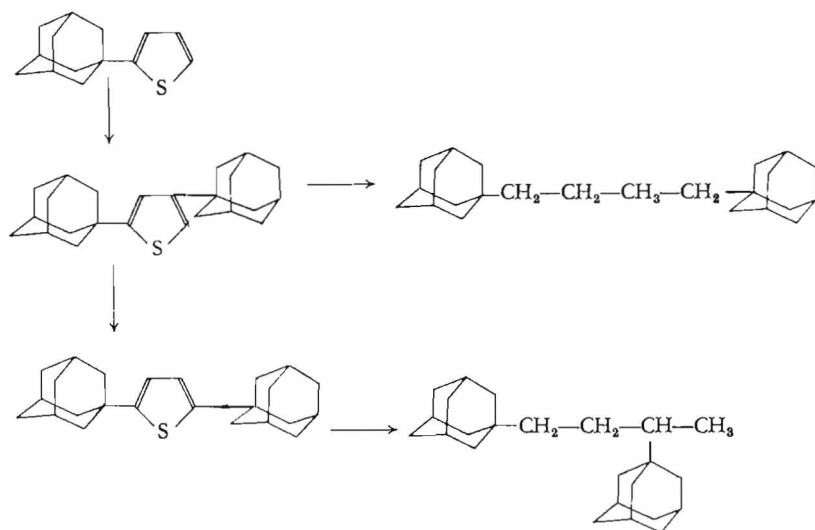


3. The molecular refractions of the alkyladamantanes possessed a distinct negative increment.

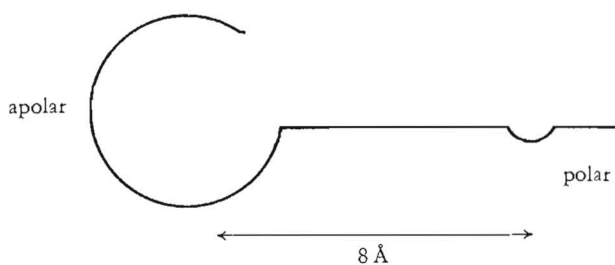
4. Side reaction in the desulfurization of 2-(1-adamantyl)-5-thiophenealdehyde and 2-(1-adamantyl)thiophene was the degradation to the next lower homologues.

5. Some evidence was given that the failure of desulfurization of 2-(adamantyl)-5-nitrothiophene depends on tautomeric systems.

6. 2,5-Di(1-adamantyl)thiophene could be rearranged to 2,4-di(1-adamantyl)thiophene:



7. The adsorption at erythrocytes of some adamantylsubstituted compounds suggest a receptor on the erythrocyte-wall of the following nature:



6691
1966